

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Über die beta-zytotrope Wirkung von Cholezystokinin-Pankreozymin bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gerhard Müller
aus Eyb



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543128_0043

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Über die beta-zytotrope Wirkung von Cholezystokinin-Pankreozymin bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gerhard Müller
aus Eyb

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.Doiz.Dr.W.Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Oktober 1976

Gewidmet in Dankbarkeit

meinen Eltern

und

meiner lieben Renate

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	5
Ergebnisse	7
Diskussion	12
Zusammenfassung	18
Literatur	
Tabellen	

Einleitung

Chronische und chronisch rezidivierende Pankreatitiden gehen nicht nur mit exokrinen, sondern auch mit endokrinen Funktionsstörungen einher (1,2,3,4,12,23,24, 30,35,38,41,45,46,50,53,55,56,59). Für die Diagnostik stehen verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Praktisch bewährt haben sich Methoden, die Aussagen über die exokrinen und endokrinen Funktionsreserven zulassen. Hierzu sind Wirkstoffe erforderlich, die zur Stimulation des ferment- und hormonproduzierenden Zellsystems geeignet sind. Von verschiedenen gastrointestinalen Hormonen ist bekannt, daß sie im Tierexperiment und auch beim Menschen in pharmakodynamischen Dosierungen Hinweise auf die funktionelle Kapazität des exo- und endokrinen Pankreas geben können (11, 12,15,16,17,19,23,25,27,39,46,50,51,53,54,55,56,59,60, 62,64,65). Einer dieser Wirkstoffe ist das Cholezystokinin-Pankreozymin, ein Polypeptid aus 33 Aminosäuren mit inzwischen aufgeklärter Struktur (31,32,33,42, 43,44).

In Abb. 1 ist seine Aminosäuresequenz dargestellt. Das Molekulargewicht beträgt 3919. Das aktive Zentrum des Cholezystokinin-Pankreozymins liegt, wie beim Gastrin, am carboxyterminalen Ende. Das Hormon wird vorwiegend von der Schleimhaut des Antrums, des Duodenums und des Jejunums gebildet. Ursprünglich war angenommen worden, daß es sich bei dieser Substanz um 2 verschiedene Wirkstoffe handelt (31,32,33). Grund dieser Arbeitshypothese war die zu verschiedenen Zeitpunkten entdeckte cholezystokinetiche und enzymsekretorische Wirkung des Hormons (27,29,31,32,33). Da selbst die reinsten Präparationen beide Wirkkomponenten enthalten, und weder eine chemische noch eine chromatographische Trennung von Cholezystokinin-Pankreozymin gelingt, muß angenommen werden, daß beide Wirkungen derselben Substanz zukommen (32,33,43,44). ONDETTI und Mitarbeiter synthetisierten 1967 ein Oktapeptid mit der carboxyterminalen Sequenz von Cholezystokinin-Pankreozymin (47,48). Dieses künstliche Peptid hat ein Molekulargewicht von 1143. Die Substanz wirkt pro Gewichtseinheit zehnmal stärker als Cholezystokinin-Pankreozymin (48). Das natürliche Cholezystokinin-Pankreozymin mit 33 Aminosäuren enthält dagegen nur 10 % aktive Substanz (32, 33). Cholezystokinin-Pankreozymin ist allein nach intravenöser Applikation wirksam. Oral oder intramuskulär verabreicht ist es unwirksam, da es rasch zerstört wird. An den Gallenwegen bewirkt das Hormon eine kräftige Kontraktion der Gallenblase, am Pankreas fördert es die

Fermentsekretion, ohne daß Saftmenge und Bikarbonatkonzentration wesentlich ansteigen. Darüber hinaus werden Zellatmung und Durchblutung des Pankreas durch Cholezystokinin-Pankreozymin gesteigert (26). Außerdem stimuliert es im Tierversuch und beim Menschen die Freisetzung des B-Zellenhormons Insulin (11,12,13,17,19,21,22,34,37,39, 53,54,55,56,57,64). Aufgrund all dieser Eigenschaften wäre es durchaus denkbar, den Wirkstoff zur Beurteilung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion einzusetzen. Bislang jedoch wurde das Hormon fast ausnahmslos zur Prüfung der Enzymsekretion verwendet (12,15,26,58,59).

Aufgabe der nachfolgenden Untersuchungen war das Studium der Pankreozymin-Cholezystokinin stimulierten B-Zellenfunktion bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis. Insbesondere ergab sich die Frage, ob sich quantitative und sekretionsdynamische Unterschiede in der Insulinfreisetzung nachweisen lassen. RAPTIS und Mitarbeiter fanden 1970 und 1971 bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz ohne Diabetes und ohne Verkalkungen der Bauchspeicheldrüse, daß die Bolusinjektion von Cholezystokinin-Pankreozymin zu keiner Erhöhung der Insulinsekretion führte (53,54, 56). Hieraus wurde geschlossen, daß der exokrine Teil der Bauchspeicheldrüse für die Wirkung von Cholezystokinin-Pankreozymin auf die B-Zelle von Bedeutung sei.

Andererseits konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, daß nach intravenöser Gabe dieses Hormons ein Anstieg des Plasmainsulins bei Ratten mit exokriner Pankreasinsuffizienz festzustellen war (21,22). Darüber hinaus wies OHLSEN im Rahmen des Pankreozymin-Sekretin-Tests nach, daß bei Patienten mit chronischer Pankreatitis durchaus eine Insulinsekretion gegeben ist. Im Vergleich zu Gesunden jedoch war das quantitative Ausmaß der Insulinfreisetzung geringer, zudem erfolgte die Sekretion des B-Zellenhormons protrahiert (45). Die zum Teil widersprüchlichen Aussagen waren ein zusätzlicher Anlaß, die nachfolgenden Untersuchungen durchzuführen.

Probanden und Methoden

Die B-Zellen-Stimulationen erfolgten bei 15 stoffwechselgesunden Kontrollpersonen und 15 Patienten mit klinisch, radiologisch und laborchemisch nachgewiesener chronischer Pankreatitis. In Tab. 1 sind die verschiedenen diagnostischen Kriterien der Patientengruppe zusammenfassend dargestellt. Das Körpergewicht der Stoffwechselgesunden betrug im Mittel 70 kg, das Alter 36 Jahre und die Körpergröße 174 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug 64 kg, das Alter 38 Jahre und die Körpergröße 172 cm.

Als beta-zytotrope Substanz diente das Cholezystokinin-Pankreozymin-Präparat vom Karolinska-Institut Stockholm, das 75 H.E. des Wirkstoffes enthält.

Jedem Versuchsteilnehmer wurde 1 Einheit Cholezystokinin-Pankreozymin pro kg Körpergewicht, gelöst in 10ml physiologischer Kochsalzlösung, intravenös appliziert. Blutentnahmen zur radioimmunologischen Insulin- (24, 67) und enzymatischen Blutzuckerbestimmung erfolgten unmittelbar vor, sowie 1,2,3,4,5,10,20,30 und 60 Min. nach Injektion des Präparates. Bei allen Probanden fanden die Untersuchungen im Liegen statt.

Die für die verschiedenen Versuchszeitpunkte errechneten Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wurden statistisch ausgewertet. Zunächst mußte geprüft werden, ob die verschiedenen Beobachtungsreihen einer normalen Verteilung entsprachen. War dies nicht der Fall, so mußte festgestellt werden, welche Verteilungsform vorlag. Hierbei ergab sich, daß mehrere Beobachtungsreihen eine linksschiefe Verteilung aufwiesen. Mußten normal verteilte und linksschiefe Populationen verglichen werden, erfolgte die Auswertung mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test für unabhängige Stichproben (7). Handelte es sich dagegen um zwei gleiche (linksschiefe) Verteilungen, so kam der U-Test nach Mann, Withney und Wilcoxon zur Anwendung (7,20,63,66). Zudem wurden für alle Patienten die über den Basalwerten liegenden Reaktionsflächen berechnet. Sie mußten aus den verschiedenen

Meßwerten geschätzt werden, da nur zu diskreten Zeitpunkten gemessen wurde und kein kontinuierlicher Verlauf gegeben war. Die Flächenberechnung erfolgte durch Addition der Dreiecksflächen und der Flächen der Trapeze, in die die Kurve durch die einzelnen Meßzeitpunkte zerlegt wurde. Der Gesamtkurve wurde die Zeit 1 zugrunde gelegt. Die Höhen entsprachen dem jeweiligen Insulinspiegel über dem Ausgangswert. Der statistische Vergleich der Flächenwerte erfolgte mit dem t-Test. Hierbei wurde zunächst geprüft, wie sich die Gesamtflächen verhielten. Andererseits ergab sich die Frage nach dem Verhalten der Reaktionsflächen in der Initialphase (bis zur 10. Minute) der Versuche.

Ergebnisse

Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen bei Stoffwechselgesunden:

Die basale Insulinkonzentration betrug bei Stoffwechselgesunden im Durchschnitt 11 $\mu\text{E/ml}$. Nach der intravenösen Applikation von Cholezystokinin-Pankkreozymin kam es zu einem raschen Anstieg der Insulinwerte. Die Spitzenkonzentration, die 41 $\mu\text{E/ml}$ betrug, wurde zwischen der 2. und 4. Min. erreicht. Anschließend fiel der Hormonspiegel rasch wieder ab (Abb. 2). Bereits nach 20 Minuten

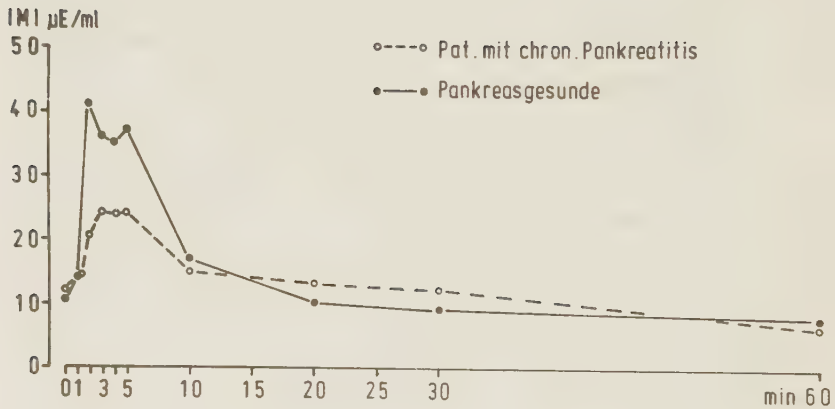


Abb. 2

Insulin (IMI)-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Stoffwechselgesunden nach intravenöser Bolusapplikation von 1 E Cholezystokin-Pankreozymin /kg Körpergewicht.

Dargestellt sind die Mittelwerte bzw. die Mediane

waren die Ausgangskonzentrationen fast wieder erreicht. Die Endwerte nach 60 Minuten lagen im Bereich der basalen Insulinspiegel (Abb.2, Tab. 2). Die Blutzuckerkonzentrationen ließen während der gesamten Dauer des Versuches keine signifikanten Unterschiede erkennen (Tab. 2).

Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis:

Die basalen Insulinwerte von durchschnittlich 12/ μ E/ml waren mit denen der Stoffwechselgesunden vergleichbar. Die Injektion von Cholezystokinin-Pankreozymin führte bei den Kranken zu einem vergleichsweise geringen Anstieg der Insulinkonzentrationen. Die Spitzenwerte von durchschnittlich 25 / μ E/ml wurden zwischen der 3. und 5. Minute erreicht. In diesem Zeitraum blieben die Insulinspiegel nahezu konstant, danach kam es zu einem abrupten Wiederabfall. Bereits nach 10 Minuten konnten bei den meisten Patienten die Ausgangspositionen wieder registriert werden (Abb. 2, Tab. 3). Die gegenüber den Gesunden höheren Blutzuckerausgangswerte blieben während der Stimulationsversuche weitgehend konstant (Tab. 3).

Insulinreaktionsflächen bei Gesunden und Patienten
mit chronischer Pankreatitis:

Die für die gesamte Dauer der Versuche ermittelten Insulinreaktionsflächen waren bei den Stoffwechselgesunden signifikant größer als bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis ($t = 3,84, \sim p < 0,01$).

Auch die bis zur 10. Minute der Versuche ermittelten Reaktionsflächen ließen hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven erkennen ($t = 3,90 \sim p < 0,01$). Aus Abb. 3 geht das unterschiedliche Verhalten der Reaktionsflächen deutlich hervor. (Seite 11)

Die Reaktionsflächen unter den Blutzuckerkurven unterschieden sich nicht. Dies galt sowohl für die gesamte Versuchszeit ($t = 1,64$) wie auch für die Initialphase der B-Zellen-Stimulation ($t = 1,62$).

Insgesamt geht aus dem dargestellten Verhalten der Insulinsekretion hervor, daß die Dynamik der Insulinfreisetzung bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit chronischer Pankreatitis dadurch gekennzeichnet war, daß die Freisetzung des Hormons nach der Bolusapplikation von Pankreozymin-Cholezystokinin 1 Minute später erfolgte. Darüber hinaus war die durchschnittlich freigesetzte Insulinmenge im Mittel 32 % geringer als bei

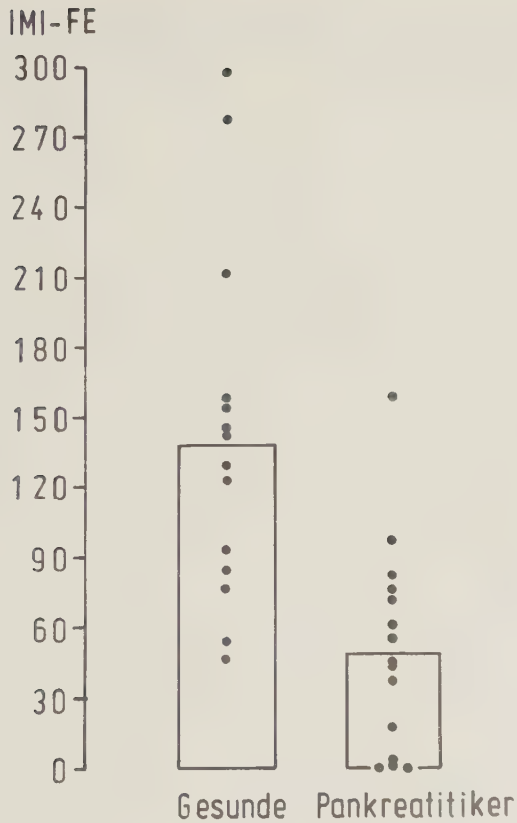


Abb. 3

Insulinreaktionsflächen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und Stoffwechselgesunden nach intravenöser Bolusapplikation von 1 E Cholezystokinin-Pankreozymin /kg Körpergewicht.

Gesunden. 3 Patienten mit schwerer chronischer Pankreatitis ließen keine Insulinfreisetzung erkennen.

Diskussion

Aus den bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführten Versuchen geht hervor, daß intravenös appliziertes Cholezystokinin-Pankreozymin eine insulinfreisetzende Wirkung aufweist. Da die verwendete Präparation selbst kein Insulin enthält, können die gemessenen Konzentrationen des B-Zellenhormons nicht auf Verunreinigungen des Präparates mit Insulin beruhen. Allerdings läßt die Anwendung des Präparates keineswegs die Schlußfolgerung zu, daß das Cholezystokinin-Pankreozymin in der verwendeten Form allein für die beta-zytrotrope Wirkung in Betracht kommt, da auch das von JORPES hergestellte Cholezystokinin-Pankreozymin keine vollkommen reine Präparation darstellt. Möglicherweise muß das von BROWN und MUTT aus dieser Präparation isolierte und biologisch aktive Gastric Inhibitory Polypeptide (im Folgenden kurz GIP genannt) für die insulinstimulierende Wirkung verantwortlich gemacht werden (5,6,40). Die Konsequenz aus diesen Betrachtungen wäre die Wiederholung der durchgeführten Untersuchungen mit diesem

Hormon. Das von BROWN und Mitarbeitern aus Schleimhaut-extrakten des Duodenums und Jejunums vom Schwein gereinigte und isolierte GIP wurde in seiner Aminosäuresequenz aufgeklärt (40).

Inzwischen konnte nachgewiesen werden, daß GIP die gastrin- und histaminstimulierte Säuresekretion dosisabhängig am denervierten Magen hemmt (49,40). Darüber hinaus zeigte sich, daß exogen zugeführtes GIP auch unter den Bedingungen der Insulinhypoglykämie die Säure- und Pepsinsekretion des innervierten Magens vermindert (49,40). PEDERSON konnte nachweisen, daß der Wirkstoff auch die Insulinfreisetzung fördert (18, 40). Mittlerweile wurde auch von KUZIO ein Radioimmunoassay für GIP beschrieben (36,40). Das benutzte Antiserum zeigte keine Kreuzreaktion mit Glukagon, Schweinesekretin, Schweine-Cholezystokinin-Pankreozymin, Motilin, synthetischem menschlichen Gastrin I, VIP und Insulin (36,40). Beim Menschen hat sich gezeigt, daß es nach Nahrungsaufnahme zu einer Freisetzung von immunreaktivem GIP kommt (36,40). Interessant war die Beobachtung einer Zweiphasensekretion. Der erste Peak der GIP-Freisetzung konnte durch die isolierte Applikation von oral verabreichter Glukose, der zweite Peak durch eine Triglyzerid-Suspension induziert werden (6,8,40,65). Die Verabreichung von Eiweiß ließ keinen Anstieg erkennen (65).

Aufgrund dieser Untersuchungen wäre es durchaus denkbar, daß die glukoseinduzierte Insulinsekretion durch GIP akzentuiert, ja vielleicht sogar potenziert wird (5,6, 18,40). Die hier durchgeführten Untersuchungen mit Cholezystokinin-Pankreozymin lassen aufgrund der parenteralen Applikation einen derartigen Schluß nicht zu. Dennoch kann die Möglichkeit eines solchen Effektes keineswegs ausgeschlossen werden, zumal die Beobachtungen mit GIP, das ja Bestandteil von Cholezystokinin-Pankreozymin sein muß, auf einen solchen Mechanismus schließen lassen (18,40,65). Derartige Beobachtungen weisen wiederum darauf hin, daß mit großer Wahrscheinlichkeit Beziehungen zwischen Hormonen des Gastrointestinaltraktes und dem endokrinen wie auch dem exokrinen Pankreas bestehen. Zahlreiche in vivo- und in vitro-Versuche der letzten Jahrzehnte haben ergeben, daß gastrointestinale Polypeptide einen modulierenden Einfluß auf die B-Zellenfunktion haben (11,12,15,16,17, 19,21,22,23,34,39,51,53,56,57,58).

Aus den vorgelegten Untersuchungen geht weiterhin hervor, daß die Wirkung von Cholezystokinin-Pankreozymin und damit möglicherweise auch die von GIP, nicht unbedingt an ein völlig intaktes exokrines Pankreas gebunden ist, wie dies beispielsweise für das Sekretin der Fall sein soll (21). Dies ging auch aus tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten hervor. Hierbei

zeigte sich, daß bei normalen Ratten Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin zu einer signifikanten Insulinausschüttung führten. Bei Tieren mit Pankreasinsuffizienz war ein unterschiedlicher Effekt nachzuweisen. Während Cholezystokinin-Pankreozymin auch bei pankreasinsuffizierten Tieren einen deutlichen Anstieg der Insulinsekretion bewirkte, fehlte nach Sekretin eine reaktive Insulinfreisetzung (21). Cholezystokinin-Pankreozymin veranlaßte also auch bei Pankreasinsuffizienz das Inselsystem zur Abgabe des B-Zellen-Hormons. Die bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis gefundene geringe Insulinfreisetzung muß möglicherweise darauf zurückgeführt werden, daß die Masse an funktionstüchtigen B-Zellen bei diesen Patienten aufgrund der chronisch-entzündlichen und degenerativen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse vermindert ist. Die morphologischen Veränderungen sind möglicherweise auch die Ursache für die bei einem Teil der Patienten beobachtete protrahierte Freisetzung des Hormons. Darüber hinaus ergibt sich die Frage, ob nicht auch die beta-zytotropen Wirkstoffe unter diesen Voraussetzungen verzögert zur Wirkung kommen.

Die von RAPTIS und Mitarbeitern bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach Applikation von Cholezystokinin-Pankreozymin festgestellte, ausbleibende Insulinsekretion (53,54,55,56) muß aufgrund der vorliegenden

Untersuchungen darauf zurückgeführt werden, daß die Autoren in der Initialphase der Versuche andere Abnahmezeitpunkte wählten. Da das Maximum der Insulinsekretion bei fast allen Patienten bereits nach 3 Minuten erreicht wurde, und die Konzentrationen danach rasch wieder abfielen, kann nicht erwartet werden, daß 5 Minuten nach Applikation der Testsubstanz ausreichend hohe Hormonkonzentrationen nachweisbar sind, zumal die Menge an freigesetztem Insulin ohnehin bei chronischen Pankreatitiden geringer ist. Damit ist auch die Schlußfolgerung entkräftet, daß die Insulinsekretion bei Verabreichung von Cholezystokinin-Pankreozymin an ein intaktes exokrines Organ gebunden ist. Alle Patienten, bei denen die Insulinsekretion nach Cholezystokinin-Pankreozymin gemessen wurde, wiesen gleichzeitig Zeichen der exokrinen Insuffizienz auf. Deshalb muß dieser Zusammenhang in Frage gestellt werden. Die Erscheinung, daß bei 3 unserer Patienten keine Anregung mehr möglich war, führen wir auf das infolge der schweren chronischen Pankreatitis zerstörte und völlig degenerierte Inselsystem zurück.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die intravenöse Applikation von Cholezystokinin-Pankreozymin durchaus geeignet ist, eine beta-zytotrope Wirkung zu entfalten. Das ausbleibende Ansteigen des Blutzuckerspiegels hat seinen Grund wahrscheinlich darin, daß

die Quantität der über einen kurzen Zeitraum ausgeschiedenen Insulinmenge nicht zur Induktion einer meßbaren Blutzuckermenge ausreicht. Es muß offen bleiben, ob die angewandte Präparation als solche, oder möglicherweise das aus diesem Präparat von BROWN isolierte GIP für die insulinfreisetzende Wirkung verantwortlich ist. Setzt man diese Möglichkeit voraus, wäre auch ein modulierender Einfluß auf die glukosestimulierte Insulinfreisetzung möglich. Auf dieses Phänomen weisen erste Untersuchungen von CATALAND hin, der einen Anstieg der radioimmunologisch gemessenen GIP-Konzentration nach oraler Verabreichung von Glukose und Triglyzeridsuspensionen zeigen konnte (8,40).

Zusammenfassung

Die diskutierten Ergebnisse lassen im einzelnen folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Cholezystokinin-Pankreozymin hat eine betazytotrope Wirkung.
2. Die durch Cholezystokinin-Pankreozymin erzielte Insulinfreisetzung ist bei Patienten mit chronischer Pankreatitis geringer als bei Stoffwechselgesunden. Darüber hinaus wird das Hormon bei manchen Kranken deutlich protrahiert freigesetzt.
3. Die beta-zytotrope Wirkung von Cholezystokinin-Pankreozymin läßt sich auch bei gestörter exokriner Pankreasfunktion nachweisen. Für die Annahme, daß die Wirkung allein bei völlig intaktem exokrinem Zellsystem nachweisbar ist, ergeben sich keine Hinweise.
4. Es muß offen bleiben, ob Cholezystokinin-Pankreozymin in der verwendeten Form allein für die insulinstimulierende Wirkung in Betracht kommt. Möglicherweise muß das aus dieser Präparation inzwischen isolierte Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) dafür verantwortlich gemacht werden.

L I T E R A T U R

- 1) ANDERSON, M.F., S.H.DAVISON, A.P. DICK, C.N.HALES,
J. OWENS:
Plasma insulin in pancreatic disease
Gut 11 (1970), 524-531
- 2) BANK, S., W.P.U. JACKSON, P. KELLER, I.N. MARKS:
Serum-insulin response in "pancreatic-diabetes"
Postgrad.Med.J. 44 (1968), 214-217
- 3) BARTELHEIMER, H.:
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 759-772
- 4) BIBERGEIL, H.:
Untersuchungen zum Verhalten des Kohlenhydratstoff-
wechsels bei der Toxinpankreatitis des Kaninchens
Z. Gastroent. 4 (1966), 352-359
- 5) BROWN, J.C., CLEATOR, I.G.M, DRYBURGH, J.R.,
PETERSON, R.A., SCHUBERT, H.:
The Physiology and Pathophysiology of Gastric Inhi-
bitory Polypeptide (GIP) and Motilin
In: "Gastrointestinal Hormones", Ed.J.C.Thompson,
University of Texas Press, Austin and London 1975

- 6) BROWN, J.C., DRYBURGH, J.R., PEDERSON, R.A.:
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)
In: Endocrinology of the gut
Edited by WY Chey and FD Brooks
Thorofare NJ, Charles B. Slack Co, 1974
- 7) CAMPBELL, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme, Stuttgart 1971
- 8) CATALAND, S., CROCKETT, S.E., MAZZATERRI, E.L.,
et al:
Immunoreaktive gastric inhibitory polypeptide
levels following oral glucose ingestion
Clin. Res. (abstr.) 22 (1974) 465 A
- 9) CLASSEN, M., H.KOCH, L.DEMLING:
Diagnostische Bedeutung der endoskopischen Kontrast-
darstellung des Pankreasgangsystems
Leber Magen Darm 2 (1972), 79-81
- 10) CLASSEN, M., H.KOCH, P.FRÖHMORGEN, W.GRABNER,
L.DEMLING:
Results of retrograde pancreaticography
Acta gastroent. Japon. 7 (1972), 131-136
- 11) CLODI, P.H., HARTMANN, W., ROTT, W., RAPTIS, S.
PFEIFFER, E.F.:
Das Verhalten des Serum-Insulins beim Sekretin-
Pankreozymin-test
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969), 644-645

- 12) CREUTZFELDT, W.:
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exogenen
Pankreas
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 781-801
- 13) CREUTZFELDT, W.:
Pathophysiologie der gastrointestinalen Hormone
Vortrag-9. Lebertagung Bad Mergentheim- 1975
- 14) DEYHLE, P., J. FUMAGALLI, C. PAEZ, S. JENNY, B. PRETER,
M. JENNY, R. AMMANN:
Klinischer Wert der retrograden endoskopischen
Pankreato-Cholangiographie
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972), 1139-1141
- 15) DOMSCHKE, W., H. GOEBELL, W. RICK, R. AMMANN,
F. KAPP, H. SCHMIDT, D. BERGNER, M. CLASSEN, L.
DEMLING:
Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas
Leber Magen Darm 2 (1972), 91-92
- 16) DUPRE, J., L. ROJAS, J.J. WHITE, R. H. UNGER, J.C.
BECK:
Effects of secretin on insulin and glucagon in portal
and peripheral blood in man
Lancet II (1966), 26-27
- 17) DUPRE, J., J.D. CURTIS, R.H. UNGER, R.H. WADDELL,
J.C. BECK:
Effects of secretin, pancreozymin, or gastrin on the
response of the endocrine pancreas to administration
of glucose or arginine in man
J.clin.Invest. 48 (1969), 745-757

- 18) DUPRE, J., ROSS, S.A., WATSON, D., et al:
Stimulation of insulin secretion by gastric inhibi-
tory polypeptide in man
J.Endocrinol.Metab.37 (1973), 826-828
- 19) FUSSGÄNGER, R.D., K. STRAUB, R. GOBERNA, P. JAROS,
K.E. SCHRÖDER, S. RAPTIS, E.F. PFEIFFER:
Primary Secretion of Insulin and Secondary Release
of Glucagon from the Isolated Perfused Rat Pancreas
Following Stimulation with Pancreocymin
Horm.Metab.Res. 1 (1969), 224 -227
- 20) GEIGY, J.R. AG:
Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960
- 21) GOBERNA, R., S. RAPTIS, R.D. FUSSGÄNGER, E.F.PFEIFFER:
Effect of Secretin and Pancreocymin on insulin
secretion in exocrine pancreatic insufficiency in
the rat
Diabetologia 6, (1970), 46-47
- 22) GOBERNA, R., R.D. FUSSGÄNGER, S. RAPTIS, M.TELIB, E.F.
PFEIFFER:
The Role of the exocrine pancreas in the stimulation
of insulin secretion by intestinal hormone
II. Insulin responses to secretin and Pancreocymin
in experimentally-induced pancreatic exocrine insuffi-
ciency
Diabetologia 7 (1971), 68-72

- 23) GRABNER, W., D. BERGNER, H. SCHARRER, B. SOMMER,
G. BERG:
B-Zellenstimulation bei chronischer und chronisch
rezidivierender Pankreatitis
Klin.Wschr. 49 (1971), 765-767
- 24) GRABNER, W., D. BERGNER, B. SOMMER:
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulin-
bestimmungen
Schweiz.Med.Wschr. 104 (1974), 234-239
- 25) GRABNER, W., J. PHILLIP, P. STRIGL:
The diagnostic value of oral glucose tolerance test
and combined B-cell-stimulation in chronic pancrea-
titis
Amer.J.dig.Dis. 18 (1973) 1055-1060
- 26) GÖLZOW, M.:
Biochemie des Pankreas (einschließlich der endokrinen
Funktion) als Basis diagnostischer Möglichkeiten
In: L.Demling, Klinische Gastroenterology Bd. II
Thieme, Stuttgart 1972
- 27) HARPER, A.A., RAPER, H.S.:
Pancreocymmin stimulant of secretion of pancreatic
encyms in extract of small intestine
J. Physiol. (Lond.) 102 (1943) 115
- 28) HOECHST AG
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin 1974

- 29) IVY, A.C., OLDBERG, E.:
Hormone mechanism for gallbladder contraction and
evacuation
Amer.J.Physiol. 86 (1928), 599
- 30) JOFFE, B.I., S. BANK, W.P.U. JACKSON, P.KELLER,
I.G.O'REILLY:
Insulin reserve in patients with chronic pancrea-
titis
Lancet II, (1968) 890-892
- 31) JORPES, E.J., V. MUTT:
Cholecystokinin and Pancreocymin one single hormone?
Acta physiol.scand. 66 (1966), 196-202
- 32) JORPES, J.E.:
Memorial lecture - isolation and chemistry of
secretin and cholecystokinin
Gastroenterology 55 (1968), 55
- 33) JORPES, E.J., V. MUTT:
Cholecystokinin (CCK)
Klin.Wschr. 48 (1965), 65-71
- 34) KAHIL, M.E., G.R.McILLNANEY, P.H. JORDAN JR.:
Effect of Enteroc Hormones on Insulin Secretion
Metabolism, Vol. 19, No.1 (1970), 50-57

- 35) KOCH, E.:
Pankreatitis und Diabetes
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag München 1971
- 36) KUZIO, M. DRYBURGH, J.R., MALLOY, K. , et al:
Radioimmunoassay for gastroinhibitory polypeptide
Gastroenterology 66 (1974), 357-364
- 37) MAHLER, R.J., H. WEISBERG:
Failure of endogenous stimulation of secretin and
pancreozymin release to influence serum-insulin
Lancet I, (1968) 448-451
- 38) McKIDDIE, M.T., K.D. BUCHANAN, G.C.McBAIN, G.BELL:
The insulin response to glucose in patients with
pancreatic disease
Postgrad.Med.J. 45 (1969), 726-728
- 39) MEADE, R.C., H.A. KNEUBUHLER, W.J.SCHULTE, J.J.
BARBORIAK:
Stimulation of Insulin Secretion by Pancreozymin
Diabetes 16,March 1967, 141-144
- 40) MORTON, I., GROSSMAN and others:
Candidate Hormones of the Gut
Gastroenterology 67 (1974), 730-755
- 41) MOLLER-WIELAND, K.:
Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis
Z.klin.Med. 158 (1965), 371-398

- 42) MUTT, V., JORPES, J.E.
Contemporary developments in the biochemistry of
the gastrointestinal hormones
Recent Progr. Hormone Res. 23 (1967), 483
- 43) MUTT, V., JORPES, J.E.:
Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin
cleavage with thrombin and with trypsin
Europ. J. Biochem. 6 (1968), 156-162
- 44) MUTT, V., JORPES, J.E.:
Cholecystokinin-Pancreozymin
Proc. of the 3. Symp. of Europ. Pancr. Club
2-4 July 1968
Czechoslovak Medical Press, Prag 1970 (S.21-24)
- 45) OHLSEN, P.:
A new method of calculating insulin secretion rate
applied to patients with pancreatitis
Diabetes July 1967, 168-169
- 46) OHLSEN, P.:
Endocrine and exocrine pancreatic function in
pancreatitis
Acta med. scand., Suppl. 484 (1968), 1-99
- 47) ONDETTI, M., J.T. SHEENHAN, M. BODANSKY:
Synthesis of gastrointestinal hormones
In: Intern. Symp. on the Pharmacology of hormonal
polypeptides and Proteins
Milan Italy Sept. 1967, 14-16
Plenum Press, New York 1968 (S. 18-31)

- 48) ONDETTI, M., J.T., SHEENHAN, J.PLUSCEK:
Recent advances in the synthesis of gastrointestinal hormones
In: Peptides. Chemistry and biochemistry
(Proc. First Amer. Peptide Symp., Yale Univ. 1968)
hrsg. von B. Weinstein, S. Lande. Dekker, New York
1970 (S.181 - 190)
- 49) PEDERSON, R.A., BROWN, J.C.:
The Inhibition of histamine-, pentagastrin-, and
insulin-stimulated gastric secretion by pure gastric
inhibitory polypeptide
Gastroenterology 62 (1972), 393-400
- 50) PETERS, N., A.P. DICK, C.N. HALES, D.H.ORRELL,
M. SARNER:
Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis
Gut 7 (1966), 277-281
- 51) PFEIFFER, E.F., S. RAPTIS:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion
Klin. Wschr. 46 (1968), 337-342
- 52) PFEIFFER, E.F.:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969)

- 53) RAPTIS, S., R.M. RAU, W. HARTMANN, P.H. CLODI, E.F. PFEIFFER:
Effect of secretin and pancreozymin on insulin secretion in patients with exocrine pancreatic insufficiency
Diabetologia, Vol.6, No.1 (1970)
- 54) RAPTIS, S., R.M. RAU, K.E. SCHRÖDER, W. HARTMANN, J.D. FAULHABER, P.H. CLODI, E.F. PFEIFFER:
The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones
Diabetologia 7 (1971), 160-167
- 55) RAPTIS, S., K.E. SCHRÖDER, G. ROTHENBUCHNER, E.F. PFEIFFER:
Effect of the gastrointestinal hormones secretion and cholecystokinin on insulin and glucagon release in healthy and diabetic subjects
Israel J.med.Sci. 8 (1972), 769-770
- 56) RAPTIS, S.:
Enterohormone und endokrines Pankreas
Thieme, Stuttgart 1974
- 57) REHFELD, J.F.:
Gastrointestinal hormones and insulin secretion
Scand.J.Gastroent. 7 (1972), 289-292
- 58) RICK, W.:
Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz
Internist 11 (1970), 110-117

- 59) RITTER, U.:
Erkrankungen des exkretorischen Pankreas
Thieme, Stuttgart 1971
- 60) SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
- 61) SCHRÖDER, K.E., S. RAPTIS, J.D. FAULHABER, K. STRAUB,
E.F. PFEIFFER:
Differences in the alpha- and beta-cytotropic effect
of pancreocymen in normal and diabetic subjects
Diabetologia, Vol. 6, No.1 (1970), 81
- 62) STAHLHEBER, H., M. REISER, P. LEHNERT, M.M. FORELL:
Die Wirkung von natürlichem und synthetischem Sekretin auf die Insulinsekretion
Klin. Wschr. 53 (1975), 339-341
- 63) STANGE, K., H.-J. HENNING:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966
- 64) UNGER, R.H., H. KETTERER, J. DUPRE, A.M. EISENTRAUT:
The Effects of secretin, pancreocymen, and gastrin
on insulin and glucagon secretion in anesthetized
dogs
J.clin.Invest. 46 (1967), 630-645

- 65) THOMPSON, J.C.:
Gastrointestinal hormones
Brown, J.C., Dryburgh, J.R., Moccia, P., Pederson
R.A.:
The Current Status of GIP
University of Texas, Press Austin and London
International Standard Book No. 0-292-72704-6
Library of Congress Catalog Card 75-3573
- 66) WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
Fischer, Stuttgart 1967

Tab. 1 a) Stoffwechselgesunde Kontrollpersonen

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	K.R.	40	männl.	174	70
2	S.B.	43	"	180	68
3	S.G.	37	"	167	65
4	E.W.	34	"	183	69
5	R.K.	58	"	168	68
6	D.B.	62	"	168	80
7	L.K.	23	"	174	76
8	R.G.	30	"	176	76
9	R.H.	22	"	170	74
10	S.G.	26	"	190	69
11	L.H.	38	"	188	62
12	L.J.	24	"	165	65
13	D.C.	26	"	177	58
14	G.D.	40	"	170	76
15	S.H.	37	"	160	74

Tab. 1 b): Patienten mit chronischer Pankreatitis

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Krankheits- dauer (in Jahren)	familiäre Diabetesbe- lastung	Alkohol >80g/die	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige Krankheiten
1	R.M.	36	männl.	62,3	167	9	-	+	+	BII, Hiatushernie, Zust.n. subtotal. Pankr. Resekt., Splenektomie, Cholezystektomie
2	H.F.	42	"	74,9	171	3	+	+	-	Hyperlipidämie
3	M.M.	46	"	42,5	159	3	-	+	-	BII, Maldigestion
4	L.R.	22	"	54,5	165	3	-	-	-	Milzvenenthrombose
5	S.J.	37	"	66,4	169	3	-	+	-	Cholezystektomie, Hyperurikämie
6	P.F.	35	"	60,0	168	4	-	+	-	0
7	O.P.	35	"	72,0	176	7	-	-	-	Zust.n. Pankreasschwanzresekt. 1972, chron. Bronch.
8	G.F.	33	"	54,0	165	5	+	+	+	Ileus, Zust.n. Pankreas-korpus u. Schwanzresekt. bei chron. Pankreatitis, Zust.n. Cholezystektomie, transduodenaler Papillotomie
9	S.J.-0	61	"	64,4	180	7	-	-	-	BII
10	K.D.	34	"	70,0	178	13	-	+	+	Zust.n. BI u. Vagotomie
11	W.P.	43	"	51,0	174	13	-	-	+	Zust.n. Cholezystektomie Cholechooduodenostomie
12	B.F.	41	"	69,0	178	1/2	+	+	-	Zust.n. Poliomyelitis
13	W.G.	33	"	73,0	170	7	-	+	+	chron. Hepatitis
14	H.G.	35	"	67,5	172	6	+	+	-	0
15	L.R.	40	"	74,7	180	1/4	-	-	-	Zust.n. alter Oberlappen-Tbc, Gicht, Zust.n. Magen-OP, Steatosis hepatis

Tab. 1

b): Patienten mit chronischer Pankreatitis

Nr.	Name	Pankreozymin Sekretintest	Stuhlgewicht (g/24 Std.)	Latenter Diabetes	Manifester Diabetes	Hypotone Duo- denographie	Pankreas- verkalik.	Pankreati- kographie	path. US-Befund	operative Bestät.
1	R.M.	+	-	-	+	-	-	+	+	+
2	H.F.	+	148,5	-	+	+	-	+	+	+
3	M.M.	0	204,3	-	-	0	+	0	+	0
4	L.R.	0	58,6	-	-	0	+	+	-	+
5	S.J.	0	211	+	-	+	-	+	+	0
6	P.F.	0	168	-	-	-	-	+	+	+
7	O.P.	0	-	+	-	-	-	-	-	+
8	G.F.	0	105,5	-	+	-	+	+	+	+
9	S.J-0	0	-	-	-	0	-	+	+	0
10	K.D.	0	-	-	-	0	-	+	+	+
11	W.P.	0	390	-	+	-	+	+	+	0
12	B.E.	0	-	-	+	0	+	0	-	0
13	W.G.	0	-	-	+	+	-	+	+	0
14	H.G.	0	89,4	-	-	0	-	+	+	0
15	L.R.	0	169,4	+	-	0	-	0	-	0

Tab.2

a) Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei stoffwechselgesunden Kontrollpersonen nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Cholezystokinin-Pankreozymin

Nr.	Name	Minuten									
		0	1	2	3	4	5	10	20	30	60
1	K.R.	14	22	53	47	57	46	18	17	16	14
2	S.B.	12	14	53	62	86	46	23	19	10	0
3	S.G.	5	2	28	32	35	39	17	6	8	12
4	E.W.	18	21	23	26	27	29	29	14	15	15
5	R.K.	1	18	30	36	36	16	12	5	4	0
6	D.B.	10	6	27	33	34	33	11	10	6	7
7	L.K.	19	17	53	47	31	49	10	18	12	8
8	R.G.	11	22	16	21	41	15	5	6	4	3
9	R.H.	20	40	68	132	42	62	74	49	7	3
10	S.G.	20	29	42	74	29	74	18	60	46	14
11	L.H.	8	4	87	91	72	57	15	7	4	5
12	L.J.	5	6	26	22	19	19	11	8	9	6
13	D.C.	18	5	47	25	23	10	75	2	9	6
14	G.D.	3	13	9	38	38	32	18	33	91	16
15	S.H.	0	0	57	21	33	30	13	2	0	0

$\bar{x}/M$	10,9	14,6	41,3	M 36	M 35	37,1	M 17	M 10	M 9	7,3
s	7,1	11,2	21,1	M _u 21	M _u 23	18,6	M _u 10	M _u 2	M _u 4	5,7
				M _o 91	M _u 72		M _o 74	M _o 49	M _o 46	

$\bar{x}$ Mittelwert

s Standardabweichung

M Median

M_u unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

M_o oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab.2

b) Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechselgesunden Kontrollpersonen nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Cholezystokinin-Pankreozymin

Nr.	Name	Minuten									
		0	1	2	3	4	5	10	20	30	60
1	K.R.	93	93	92	105	94	92	92	96	98	98
2	S.B.	93	92	89	86	91	86	83	85	89	92
3	S.G.	76	84	82	87	83	86	84	84	88	89
4	E.W.	85	85	91	90	91	95	82	90	89	91
5	R.K.	98	80	76	102	99	91	92	92	92	98
6	D.B.	83	82	82	84	84	86	80	82	88	90
7	L.K.	91	97	107	102	102	103	82	87	84	92
8	R.G.	87	86	88	93	87	84	87	84	84	83
9	R.H.	77	80	87	93	93	90	100	87	87	87
10	S.G.	91	93	97	104	103	94	99	103	111	124
11	L.H.	81	81	86	87	87	88	87	81	89	101
12	L.J.	94	90	94	93	95	97	89	99	97	103
13	D.C.	100	102	100	100	99	84	92	100	102	108
14	G.D.	95	100	110	110	116	110	102	115	115	99
15	S.H.	100	106	103	109	106	103	94	97	95	91

$\bar{x}/M$	89,6	90,1	92,3	96,3	95,3	92,6	89,7	91,9	M	89,0	96,4
s	7,8	8,4	9,7	8,7	9,0	7,8	7,0	9,6	M_U	84,0	10,1
									M_O	111,0	

$\bar{x}$ Mittelwert

s Standardabweichung

M Median

M_U unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

M_O oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

Tab.3

a) Serum-Insulinkonzentration ($\mu\text{E/ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Cholezystokinin-Pankreozymin

Nr.	Name	Minuten									
		0	1	2	3	4	5	10	20	30	60
1	R.H.	2	5	8	12	10	10	10	9	6	5
2	H.F.	20	9	20	27	23	31	12	21	7	11
3	M.M.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	L.R.	18	14	26	38	39	49	24	16	18	14
5	S.J.	22	33	32	34	30	33	25	24	33	25
6	P.F.	9	22	25	22	16	16	13	3	3	0
7	O.P.	19	26	46	70	57	53	20	8	11	12
8	G.F.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	S.J-0	9	14	13	24	30	31	14	17	16	14
10	K.D.	5	4	15	10	15	13	10	15	2	10
11	W.P.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	B.E.	0	3	19	21	28	17	11	7	3	0
13	W.G.	47	49	65	60	68	68	49	33	40	33
14	H.G.	25	25	24	30	33	32	23	25	25	22
15	L.R.	11	12	19	26	20	20	14	18	16	11

$\bar{x}$	12,5	14,4	20,8	24,9	24,6	24,9	15,0	13,1	12,0	10,5
s	13,0	14,2	17,6	20,4	19,8	20,4	12,5	10,2	12,6	10,2

$\bar{x}$ Mittelwert

s Standardabweichung

Tab.3

b) Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Cholezystokinin-Pankreozymin

Nr.	Name	Minuten									
		0	1	2	3	4	5	10	20	30	60
1	R.H.	122	114	114	121	120	121	115	117	109	112
2	H.F.	230	224	222	232	236	225	228	228	223	213
3	M.M.	55	61	61	59	61	61	57	55	58	60
4	L.R.	98	104	104	100	103	103	96	98	100	107
5	S.J.	84	90	93	96	85	87	87	87	91	88
6	P.F.	97	97	97	100	94	92	85	87	88	93
7	O.P.	89	89	87	93	91	89	83	87	94	89
8	G.F.	136	124	130	128	128	132	133	124	118	126
9	S.J-0	84	83	83	84	81	84	88	94	94	100
10	K.D.	80	81	86	86	83	75	82	82	84	91
11	W.P.	150	137	152	152	146	158	133	161	155	145
12	B.E.	87	79	83	87	84	84	87	81	83	86
13	W.G.	108	104	106	108	109	111	106	106	114	116
14	H.G.	89	81	79	77	80	79	79	80	81	82
15	L.R.	102	109	117	117	117	112	112	109	109	107

$\bar{x}/M$	97	105,1	107,6	109,3	107,9	107,5	104,7	106,4	M 94	104,7
s	80	38,2	38,8	40,8	41,8	40,8	39,9	41,5	M _U 81	35,5
M ₀	150								M ₀ 155	

$\bar{x}$ Mittelwert

s Standardabweichung

M Median

M_U unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

M₀ oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr.med.L.Demling
für Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung,
die mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit
zuteil wurde, sage ich Herrn Oberarzt Priv.Doiz.Dr.med.
W.Grabner meinen ganz besonderen Dank

LEBENS LAUF

Als erster Sohn des Beamten Hermann Müller und seiner Ehefrau Rosa, geb. Schäff, wurde ich in Eyb/Mittelfranken am 5.2.1949 geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Eyb bei Ansbach und anschließend das math.naturw.Plattengymnasium in Ansbach. Dort legte ich 1968 die Reifeprüfung ab.

Von Oktober 1968 bis März 1970 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr in Mittenwald.

Im Sommersemester 1970 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Zahnmedizin und legte dort nach dem Sommersemester 1972 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Am 18. Juni 1975 beendete ich die zahnärztliche Prüfung an der Universität Erlangen.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197